

UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1971

N°

19

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

(D I P L O M E D ' E T A T)

par

Danièle BULTINGAIRE
épouse CASTAING

Présentée et soutenue publiquement le :

SUR L'ASSOCIATION DIABETE SUCRE-MALADIE D'ADDISON

A propos de deux observations

Président : Monsieur le Professeur Jean HAZARD

UNIVERSITE DE PARIS VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1971

T H E S E

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat),

par Danièle BULTINGAIRE

épouse CASTAING

Présentée et soutenue publiquement le :

TITRE COMPLET DE LA THESE :

SUR L'ASSOCIATION DIABETE SUCRE-MALADIE D'ADDISON
A propos de deux observations.

Président : Monsieur le Professeur Jean HAZARD



A Monsieur le Professeur Jean HAZARD,
avec l'expression de notre gratitude
pour les précieux conseils qu'il nous
a apportés dans l'élaboration de cette
thèse.

A Monsieur le Professeur Hassouna BEN AYED,
de Tunis, pour l'enseignement qu'il nous
a dispensé pendant notre séjour dans son
service.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543719_0018

A ma famille.

A mes amis.

SUR L'ASSOCIATION DIABETE SUCRE -
MALADIE D'ADDISON. A propos de deux observations.

I. INTRODUCTION

Le Diabète et la maladie d'Addison, affections isolément très répandues dans la population générale, ne se trouvent que très rarement associées. En effet, leur coexistence chez le même individu constitue un véritable paradoxe du point de vue physiologique, l'insuline d'une part, et le cortisol d'autre part, ayant un mode d'action totalement opposé. Ainsi, on sait que le diabète sucré ne peut être obtenu expérimentalement chez l'animal surrenalectomisé, en dehors d'un trouble de la régulation centrale (9). C'est OGLE (19) en 1866, qui pour la première fois a décrit cette association, basée sur des constatations anatomo-pathologiques. Depuis, aidés par une meilleure connaissance clinique de cette double affection, puis par les progrès thérapeutiques, les auteurs ont été de plus en plus nombreux à apporter leur contribution à cette étude.

Dans une récente publication, H. BRICAIRE et ses collaborateurs (4) ont dénombré dans la littérature 153 observations de ce type, avec une fréquence qui croît régulièrement au cours des années.

On peut distinguer, selon l'ordre d'apparition des deux maladies, trois grandes catégories :

- 1/ Diabète précédant la maladie d'Addison,
- 2/ Maladie d'Addison précédant le Diabète,
- 3/ Découverte simultanée.

Nous rapporterons deux observations qui illustrent chacune un type particulier de cette association sur le plan clinique et thérapeutique et qui permettent de soulever quelques hypothèses étiopathogéniques.

II. OBSERVATIONS

1.- Observation n° I

Mme Yvette DEL..., 47 ans, chirurgien dentiste, présente une histoire clinique que l'on peut décomposer schématiquement en deux grands chapitres :

A/ UN DIABETE SUCRE, découvert en 1962, à l'âge de 39 ans, tout d'abord traité sans grand succès par les antidiabétiques oraux, puis par l'insuline Novo mixte-lente, à raison de 30 U/24 heures en moyenne, dose que la malade adaptait elle-même par des recherches quotidiennes de glycosurie et de cétonurie. Bien toléré jusqu'en 1970, ce diabète se révèle soudain très instable et difficile à équilibrer, entraînant successivement toute une série d'accidents :

- Un coma acido-cétosique, tout d'abord, en Février 1970, qui motive sa première hospitalisation dans le service. La cause déclenchante de ce coma semble avoir été un défaut technique dans l'injection d'insuline: l'aiguille aurait été bouchée et la malade n'aurait par conséquent pas reçu sa dose quotidienne. C'est à l'occasion de ce coma que sera confirmé le diagnostic de la deuxième affection, dont nous parlerons plus loin.

Elle sort du service au bout de 13 jours, équilibrée par 34 U./ par 24 heures d'insuline Novo mixte-lente.

- Plusieurs épisodes hypoglycémiques par la suite. Le premier de ces accidents a lieu lors de son hospitalisation pour coma acido-cétosique, avec un chiffre de glycémie de 0,60 g/l.
- Deux fois, il s'agit de comas ayant nécessité l'hospitalisation :

- en mars 1970, à Chambéry, où elle se trouvait en vacances ;

- le 17.4.1970, de nouveau dans le service, coma sévère et prolongé, où il n'a pas fallu moins de 600 ml de sérum glucosé à 30 % pour qu'elle reprenne conscience. Elle refait un malaise hypoglycémique deux jours plus tard, avec sueurs profuses, vertiges, obnubilation, qui cède rapidement à l'ingestion de sucre. La glycémie est alors à 0,34 g/l.

Parmi ces accidents hypoglycémiques, aucun, à l'exception de l'un d'entre eux (la malade ne s'était plus alimentée la veille)

ne semble pouvoir s'expliquer par une erreur de régime, ou à plus forte raison par un surdosage en insuline, l'adaptation des doses étant toujours soigneusement contrôlée par les glycosuries.

Ces glycosuries sont d'ailleurs très variables, et les dosages fractionnés montrent qu'il s'agit essentiellement d'une glycosurie du matin, disparaissant progressivement au cours de la journée. Donc, il s'agit bien d'un diabète instable.

B/ UNE INSUFFISANCE SURRENALE, dont l'existence avait été évoquée pour la première fois il y a plusieurs années, peu après la découverte du diabète, sur la constatation d'une mélanodermie de type addisonien. Mais il n'existe alors ni asthénie ni hypotension, et les premiers dosages biologiques de I7 Ceto et de I7 OH stéroïdes, pratiqués en 1964, chez le Pr Gilbert-Dreyfus, donnent des résultats normaux :

créatinine :	0,87 g/24h
I7 Ceto :	8 mg/24h
I7 OH :	4,5 mg/24h

Il n'a pas été fait à cette époque d'épreuve dynamique. Aucun traitement n'a donc été institué.

Cependant, de nouveaux dosages pratiqués en Juin 1964 et en Juin 1965 vont montrer une baisse progressive de ces chiffres :

	<u>I7 Ceto</u> (mg/24h)	<u>I7 OH</u> (mg/24h)	<u>CREATININE</u> (g/24h)
JUIN 64	4,6	2,3	0,87
JUIN 65	2	4,5	1,25

Mais c'est en Février 1970, à l'occasion de son hospitalisation pour coma acido-cétosique, que sera d'emblée confirmé et retenu le diagnostic d'insuffisance surrénale, qui s'ajoute au coma diabétique pour constituer un coma mixte. On débutera alors un traitement par 150 mg d'hydrocortisone par voie veineuse, et par une ampoule intra-musculaire de syncortyl au cours des 24 premières heures.

Dans les suites de cet épisode aigu, qui sera stabilisé en 24 à 48 heures, on fera un bilan biologique :

Les I7 Ceto-stéroïdes sont toujours très abaissés :
2 mg,8/ 24 h, ainsi que les I7 OH : 2,8 mg/24h.

Le cortisol plasmatique est sensiblement normal, mais, fait capital, il n'est que très peu influencé par l'injection de synacthène :

Cortisol plasmatique

8 h	:	23,5 micro-grammes/100 ml
I/2 h. après injection	:	27 micro-grammes/100 ml
I h	"	30 " "

Les dosages de THA sont discordants et ininterprétables, car il ne semble pas y avoir eu de changement dans l'apport sodé.

23.2.70	:	43 microgrammes
24.2.70	:	6 microgrammes

A sa sortie du service, elle a, en plus de l'insulinothérapie, 10 mg/ par jour d'hydrocortisone per os, dose qu'elle a appris à diminuer ou augmenter elle-même, selon les circonstances : infection, stress, ou au contraire, augmentation nette des glycémies.

De nouveaux dosages sont pratiqués peu après le début du traitement :

	<u>I7 Ceto</u>	<u>I7 OH</u>	<u>Créatinine</u>
<u>AVRIL 1970</u>	2,7 mg/ 24 h	4,4 mg/ 24 h	1,20 "g/ 24 h

Ces chiffres demeurent inchangés après synacthène retard.

Ces deux affections, diabète et insuffisance surrénale, sont étroitement solidaires, l'une de l'autre, chez cette malade : la maladie d'Addison bien que peu accentuée, a joué un rôle déterminant dans l'évolution de ce diabète : si nous reprenons en effet l'ordre chronologique des faits, on constate que, durant toute la période où l'atteinte surrénalienne est demeurée négligeable, uniquement soupçonnée sur une constatation clinique isolée (mélanodermie), avec des chiffres biologiques normaux ou subnormaux, le diabète est resté équilibré, et aucun accident majeur n'est survenu. Par contre, à partir de 1970, alors que ces chiffres sont manifestement altérés, se succèdent des accidents hypoglycémiques fréquents, et parfois sévères, sans cause déclenchante apparente;

Tout porte à croire qu'il y a ici relation de cause à effet, et que c'est l'insuffisance surrénale qui est responsable de la soudaine instabilité, et de la tendance à l'hypoglycémie chez cette diabétique.

C/ Outre ces deux affections, Mme DEL... présente un rétrécissement mitral, découvert lors de son premier séjour dans le service, et dont le diagnostic repose sur des signes stéthoscopiques,

radiologiques et électriques. Il est à noter que cette cardiopathie avait toujours été bien tolérée, notamment lors de trois grossesses et accouchements, qui se sont déroulés normalement. Les signes fonctionnels sont inexistantes, en particulier pas de dyspnée d'effort. Ce n'est que lors des réanimations, à l'occasion de comas, avec apport de solutés salés, ou glucosés hypertoniques, que surviennent des accidents de décompensation. Le premier de ces accidents se déroule lors d'un coma acido-cétosique, où un soluté salé isotonique provoque l'apparition de râles crépitants dans les deux champs pulmonaires, témoignant d'un début d'oedème pulmonaire, qui fait suspendre temporairement l'apport salé.

La deuxième fois (coma hypoglycémique) c'est l'apport de soluté glucosé hypertonique (60% et à 50% passés assez rapidement), qui déclenche un accident du même type.

Ces faits nous amènent à soulever une hypothèse : on peut en effet penser que l'insuffisance surrénale, en entraînant une perte sodée urinaire importante, a longtemps protégé cette malade contre des accidents de surcharge circulatoire.

Nous pouvons donc résumer cette observation de la façon suivante :

- 1/ Diabète insulino-dépendant chez une femme de 47 ans, longtemps bien équilibré, puis sujet à des accidents hypoglycémiques à répétition.
- 2/ Ces accidents font découvrir une maladie d'Addison, ayant évolué à bas bruit pendant des années.
- 3/ Il faut y ajouter un rétrécissement mitral, qui se manifeste à deux reprises, par des crises d'oedème pulmonaire subaigu, à l'occasion d'administration de solutés isotoniques ou hypertoniques intraveineux.

2.- Observation n° 2

Mr. Lucien THO..., 51 ans, vient consulter le Pr. Hazard en Juin 1970, adressé par son médecin traitant pour suspicion de maladie d'Addison.

Dans ses antécédents rien de particulier hormis une certaine

obésité (93 kgs pour 1,66 m.) et une hypertension à 18.19 de maxima, apparue quelques années auparavant, et traitée temporairement par le Tensionorme.

Entre décembre 1969 et février 1970, surviennent plusieurs épisodes infectieux fébriles : grippe, angine, puis bronchite se succèdent.. Au décours de chacune de ces infections, Mr. Tho... est un peu plus fatigué, il maigrit à vue d'oeil, et à chaque reprise de travail ses collègues le trouvent un peu plus bronzé, "comme s'il revenait des sports d'hiver" !

En mai 1970, nouvel accès fébrile. Il reçoit alors quatre injections de syncortyl, à la suite desquelles il ressent une amélioration considérable sur le plan sthénique.

Lors de la première consultation, le 1^{er} juin 1970, il pèse 82 kg, 500 (c'est-à-dire une perte de poids de 10 kg 500 en six mois !), l'asthénie est très importante, la tension est à 13/8, et la mélanodermie est caractéristique.

Le diagnostic de maladie d'Addison, cliniquement évident, est confirmé par les épreuves biologiques :

<u>I7 Ceto</u>	<u>I7 OH</u>	<u>Créatinine</u>
2,9 mg/ 24 h	2,6 mg/ 24 h	1,14 g/ 24 h

Quant à la DHA, elle est de 0,31 mg/24 h.

Le cortisol plasmatique est très bas, et non influencé par l'injection de synacthène :

<u>après injection de</u> <u>synacthène</u>		
9 μ g/ $\frac{8 \text{ h}}{100 \text{ ml}}$	↓	8,5 μ g/ $\frac{8 \text{ h } 30}{100 \text{ ml}}$
		11 μ g/ $\frac{9 \text{ h}}{100 \text{ ml}}$

Quant à l'ionogramme, il est sensiblement normal :

Na	:	137 meq/L
Cl	:	96 meq/L
K	:	5,2 meq/L

Au total, une maladie d'Addison dont l'histoire est bien classique. Cependant, apparaît bientôt un fait nouveau : l'hyperglycémie provoquée pratiquée systématiquement à la recherche d'une courbe de type de hypoglycémique, se révèle être de type diabétique.

GLYCEMIES

<u>à jeun</u>	<u>↓ ingestion de 50g de glucose</u>					
<u>0h</u>	<u>35m</u>	<u>1h</u>	<u>1h I/2</u>	<u>2h</u>	<u>2h I/2</u>	<u>3h</u>
1,15g/L	1,80	2,30	2	1,60	1,45	1,10

En outre, les glycémies de base sont toujours un peu élevées : 1,15, 1,05 et 1,35 g/L. Mais il n'apparaît jamais de glycosurie.

De cette découverte d'un diabète biologique dépendra l'attitude thérapeutique: on emploiera ici non pas l'hydrocortisone, qui risquerait d'aggraver les perturbations du métabolisme glucidique, mais la 9 α - fluoro-hydrocortisone, qui possède une action purement minéralo-corticoïde, et qui de plus se révèle suffisante pour l'équilibrer.

Du point de vue étiologique, deux causes sont à envisager chez cet addisonien:

1/ une cause tuberculeuse. En sa faveur, une cutie-réaction très positive, un petit noyau épидидymaire et une hydrocoele. En fait, la radiographie pulmonaire ne montre pas de tuberculose ancienne ni actuelle, les recherches de BK avec culture sur Lowenstein sont négatives dans l'expectoration et dans le liquide de ponction de l'hydrocoele; enfin, l'urologue consulté pense qu'il s'agit d'une hydrocoele banale.

2/ un processus auto-immunitaire, qui expliquerait à la fois le diabète et la maladie d'Addison. Mais là aussi, les recherches (anticorps anti-surrénaliens et anti-pancréatiques) se sont révélées négatives.

Résumé : Apparition chez un homme de 51 ans, au décours d'une série d'épisodes infectieux, d'une maladie d'Addison classique;

Puis, découverte fortuite d'un diabète biologique.

3 - Conclusion

Au total, nous nous trouvons devant deux observations qui réalisent une association en apparence paradoxale, mais qui diffèrent en bien des points :

- Selon l'ordre d'apparition des deux maladies : Diabète en premier dans l'observation n° 1, Addison en premier dans l'observation n° 2.
- Selon l'importance dans chacun des deux cas,
 - de la maladie diabétique,
 - de l'insuffisance surrénale ;
- et en conséquence, selon l'attitude thérapeutique adoptée.

III . COMMENTAIRES

I/ Fréquence de l'association Diabète- Maladie d'Addison.

Les auteurs rapportent des cas de plus en plus nombreux au cours des années : GHARIB et GASTINEAU (8) en 1969, étudiant 623 cas de maladies d'Addison entre 1913 et 1967, retrouvent 24 cas de diabète, soit 3,9 % des addisoniens. De plus, si l'on prend séparément dans cette série la période 1960-1967, cette proportion atteint 8,5 %, soit un accroissement de 4,6 % par rapport à la statistique globale !

Dans une publication récente, H. BRICAIRE et ses collaborateurs (4) dénombrent 151 cas de cette association, et y ajoutent 2 observations personnelles.

- Quelles peuvent être les causes de cette augmentation de

fréquence ?

- En premier lieu, on peut évoquer un meilleur dépistage de ces deux maladies, dont l'épreuve d'hyperglycémie provoquée en particulier, en faisant apparaître, comme chez notre deuxième malade, un diabète cliniquement latent, représente certainement un des meilleurs instruments.

- Encore plus importante est l'augmentation de l'espérance de vie des individus, résultat direct des découvertes primordiales que sont l'insulino - et la corticothérapie, qui donnent au diabétique ou à l'addisonien le temps suffisant pour contracter une seconde maladie. Ainsi, un certain nombre d'addisoniens correctement traités vont aisément passer le cap de la cinquantaine, et développer vers cet âge un diabète de la maturité. Cette éventualité est en outre favorisée par l'augmentation réelle des maladies par surcharge, type diabète gras, sur l'ensemble de la population ;

Inversement, un diabétique pourra débiter une éventuelle maladie d'Addison tuberculeuse ou idiopathique, vers 40-45 ans, âge de prédilection de cette affection.

- A ce propos, on peut, en marge de cette étude, observer un fait curieux : ici comme dans d'autres domaines, les progrès thérapeutiques constituent un peu "une arme à double tranchant", puisque, tout en venant à bout de maladies jadis réputées inguérissables, ils ont pour corollaire de faire surgir une nouvelle pathologie, liée au bénéfice même qu'ils entraînent.

2/ Caractéristiques de l'association

A/ Selon le sexe :

Sur les 153 observations récemment colligées, on note une légère prédominance féminine : 86 femmes pour 67 hommes, caractéristique sans grande signification.

B/ Selon l'âge :

Il est des plus variable, et l'on ne peut en tirer aucune conclusion : si l'éventail est assez restreint en ce qui concerne l'apparition de la maladie d'Addison, avec une moyenne de 40 à 45 ans, le diabète, pour sa part, apparaît à n'importe quelle époque de la vie, entre 11 et 70 ans.

C/ Mais la caractéristique de loin la plus intéressante se définit selon l'ordre d'apparition des deux maladies, ce qui permet de distinguer trois éventualités :

- 1/ Le diabète précède la maladie d'Addison, de loin la plus fréquente ;
- 2/ La maladie d'Addison précède le diabète;
- 3/ Enfin, les deux affections sont découvertes simultanément.

Les auteurs sont unanimes à reconnaître que, dans la plupart des cas, le diabète précède la maladie d'Addison :
 - SOLOMON et ses collaborateurs (22) en 1965, étudiant une série de 98 cas, plus 15 cas personnels, notent que :

- Le diabète précède la maladie d'Addison dans 63 % des cas ;
- La maladie d'Addison précède le diabète dans 23 % des cas ;
- L'apparition est simultanée dans 10 % des cas ;
- Enfin, pour 4 %, l'on ne peut se prononcer.

Ils notent en outre qu'il s'agit presque toujours de maladie d'Addison idiopathique.

- GHARIB et GASTINEAU (8) en 1969, sur les 24 malades de leur série personnelle, établissent la classification suivante :

- 16 fois, le diabète apparaît en premier, soit 67 % ;
- 7 fois la maladie d'Addison apparaît en premier, soit 29 % ;
- et une fois seulement la découverte est simultanée, soit 4 %.

Enfin, H. BRICAIRE et ses collaborateurs (4) dans une étude datant de 1970, ont dénombré 4 groupes :

- Groupe I : Addison I^{er} : 36 %
- Groupe 2 : Diabète I^{er} : 52 %
- Groupe 3 : Apparition simultanée : 6 %
- Groupe 4 : Impossible à préciser : 6 %

Nous pouvons résumer ces statistiques sur le tableau suivant :

Différentes statistiques selon l'ordre d'apparition

	SOLOMON & collab. 1965	GHARIB et GASTINEAU 1969	H. BRICAIRE & collab. 1970
Diabète premier	63 %	67 %	52 %
Addison premier	23 %	29 %	36 %
Apparition simul- -tanée	10 %	4 %	6 %
Impossible à préciser	4 %	-	6 %

Au total, il ressort de ces statistiques une nette prédominance de la primarité de l'apparition du diabète, soit environ 2/3 des cas.

Nous allons examiner tour à tour les trois principales éventualités sur le plan clinique :

3/ Clinique

A. Premier cas : Le diabète précède la maladie d'Addison.

Il s'agit ici d'un diabète patent, souvent sévère, et souvent insulino-prive. Il peut apparaître dès le jeune âge, le délai entre les deux maladies étant de 1 à 24 ans.

C'est un diabète qui se caractérise par des signes cliniques importants, (polyurie - polydypsie surtout), et par une tendance à la cétose. Il est sujet à diverses complications :

1 - Complications dégénératives, d'apparition parfois précoce, à type d'atteinte vasculaire surtout.

2. Complications métaboliques aiguës ou subaiguës :

- soit coma acido-cétosique, qui se voit assez fréquemment;
- soit accidents hypoglycémiques, allant du simple malaise au coma profond, rendus possibles par l'instabilité de ce diabète, mais qui se voient surtout lors de l'apparition de la maladie d'Addison :

Celle-ci se fait le plus souvent d'une façon progressive, se révélant par un ou plusieurs des signes cliniques de la maladie, parmi lesquels seule la mélanodermie est absolument constante : c'est souvent elle qui orientera le diagnostic.

Mais le signe le plus caractéristique chez un diabétique, surtout bien équilibré, est la survenue d'accidents hypoglycémiques : le malade devient progressivement plus sensible à l'insuline, à tel point que l'on est obligé de diminuer peu à peu les doses, et même parfois d'arrêter complètement l'insulinothérapie. On assistera en quelque sorte à une "amélioration" apparente du diabète. Cependant, cette amélioration n'est que transitoire, car rapidement après l'instauration du traitement corticoïde, les besoins en insuline vont remonter, quelquefois au-dessus

de leur niveau initial. De sorte que le terme "d'amélioration" paraît erroné, car en définitive, l'apparition de l'insuffisance surrénale, en compliquant le tableau clinique et thérapeutique, ne va faire que l'aggraver.

Cette atteinte sera confirmée par quelques épreuves biologiques essentielles, qui indiqueront :

- une diminution de l'élimination urinaire des 17Ceto -
et des 17OH stéroïdes ;
- un taux de cortisol plasmatique abaissé, et surtout non influencé par l'injection de synacthène, signant ainsi l'atteinte primaire de la surrénale.

On instituera alors le traitement substitutif, qui sera double :

- insulinothérapie,
- et corticothérapie.

Notre première observation semble appartenir à cette catégorie. On peut en effet considérer que, chez notre malade, le diabète est apparu en premier lieu, car, si la maladie d'Addison a été soupçonnée à peu près en même temps, elle n'est devenue cliniquement et biologiquement patente qu'après plusieurs années d'évolution du diabète.

De plus, on peut souligner: qu'il s'agit d'un diabète insulino-prive ;

— qu'elle a présenté des complications métaboliques (coma acidocétosique) ;

— que des crises d'hypoglycémie fréquentes ont révélé l'atteinte surrénalienne ;

—accidents qui ont cessé après l'institution de la corticothérapie.

B - 2^e cas : Le diabète suit la maladie d'Addison.

C'est, nous l'avons vu, le cas d'à peu près 1/3 des malades. Le délai d'apparition entre les deux maladies se situe entre 1 à 14 ans. Ce délai, plus court que pour la catégorie précédente, s'explique par l'apparition assez régulière de la maladie d'Addison vers 40-45 ans. Ici donc, le diabète, qui sera le plus souvent un diabète "de la cinquantaine", non insulino-prive, apparaîtra tout au plus 10 à 15 ans plus tard.

Il s'agit d'une insuffisance surrénale lente classique, sans signes bien particuliers, avec ici encore, pour seul signe clinique constant, la mélanodermie.

Le traitement en est relativement aisé, mais il existe toujours, comme chez tout addisonien, un risque de décompensation brutale à l'occasion de n'importe quel stress.

L'apparition du diabète peut se faire selon différentes modalités : il s'agit :

- soit d'un diabète biologique, qui sera une découverte d'examen systématique : l'hyperglycémie provoquée, faite à la recherche d'une courbe de type hypoglycémique, caractéristique de l'affection, se révélera être de type diabétique.

Cependant, il n'existe pas de glycosurie dans cette catégorie. Le traitement consistera en un régime de restriction glucidique modérée.

- soit d'un diabète clinique, apparaissant d'une façon progressive, ou aigue.

Le début est le plus souvent progressif. Le malade accuse, malgré son traitement substitutif, une asthénie croissante, puis des signes de déshydratation. Ces signes vont fréquemment être imputés à tort à une insuffisance du traitement, en particulier des minéralo-corticoïdes, et feront augmenter les doses. Mais cette augmentation, loin de corriger les troubles, n'aura pour résultat que de les aggraver, ce qui explique que l'on ait pu arriver jusqu'au stade de précoma, ou même de coma confirmé, avant d'avoir pu faire le diagnostic, qu'une simple recherche de glycosurie systématique viendra alors éclairer.

Parfois, ce sera l'installation d'emblée d'un coma, qui pose alors de difficiles problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

- En définitive, quelle que soit la rapidité d'installation du diabète chez un addisonien, on voit que le diagnostic n'est jamais évident, d'autant plus que les différentes manifestations cliniques seront volontiers attribuées à une aggravation de l'insuffisance surrénale, ou à une lacune thérapeutique.

L'influence du diabète va incontestablement ici dans le sens de l'aggravation de l'atteinte surrénalienne, qui, sous l'effet de cette nouvelle agression, va être alors à la merci d'une brusque décompensation.

Par contre, le diabète lui-même dans cette catégorie, reste toujours modéré. Il ne se complique qu'exceptionnellement d'acido-cétose et le traitement en est facile, soit par de petites doses d'insuline, soit le plus souvent par les antidiabétiques oraux, soit même parfois par le simple régime.

A ce type, appartient l'observation n° 2, qui présente une maladie d'Addison typique, apparue à 51 ans, et un diabète purement biologique, de découverte fortuite.

C - 3° cas : Les deux maladies apparaissent, ou sont découvertes, simultanément.

Là encore, le début peut être progressif ou aigu.

Les cas aigus ne sont pas rares. Ils s'extériorisent sous forme de comas mixtes, intriqués. C'est là que les problèmes diagnostiques sont le plus difficiles, et que l'on risque le plus souvent de passer à côté d'un des deux aspects du problème, en particulier en ce qui concerne le coma surrénalien : c'est parfois après 24 ou 48 heures de traitement d'un ~~coma~~ diabétique, que, devant l'absence

d'amélioration, on évoquera la possibilité d'une insuffisance surrénale. Cette erreur doit cependant être actuellement évitée, pour peu que l'on demande des bilans d'urgence suffisamment complets, en particulier les ionogrammes sanguins et urinaires, qui donnent dans ce cas de précieuses indications. La thérapeutique sera malgré tout délicate, en raison du risque important d'hypoglycémie que fait courir l'insuffisance surrénale aigue.

4/ Evolution - Pronostic

La double thérapeutique substitutive que constituent l'insulinothérapie et la corticothérapie a totalement changé le pronostic à court terme de ces malades, qui étaient autrefois condamnés à brève échéance après le début de leur maladie.

On peut observer actuellement un pourcentage de survie assez appréciable, qui réalise une nette amélioration par rapport aux premières statistiques publiées.

- En 1949, donc juste avant l'avènement des corticoïdes, SIMPSON(cité par H. BRICAIRE et collab.) (4), fait état de 58 % de décès dans l'année qui suit la découverte de la deuxième maladie.

- En 1969, avec GHARIB et GASTINEAU (8) dans une étude de 24 cas, de la Mayo Clinic, ce pourcentage atteint encore 46 %. Il est vrai que, là aussi, une bonne partie des

malades n'a pu bénéficier de la corticothérapie, puisqu'il s'agit d'une statistique allant de 1913 à 1967.

- Enfin, en 1967, D.B. LECANET (15) fait une revue générale de la littérature mondiale jusqu'en 1964, et recense 99 cas de l'association. Il compare les pourcentages de survie dans chacune des deux principales catégories cliniques :

<u>SURVIE</u>	<u>I</u> <u>Diabète précédant</u> <u>la maladie d'Addison</u>	<u>II</u> <u>Maladie d'Addison</u> <u>précédant le Diabète</u>
après 6 mois	86 %	-
" 1 an	68 %	74 %
" 2 ans	46 %	42 %
" 5 ans	18 %	9 %
" 10 ans	5 %	6 %

Dans la première catégorie, sur 59 malades, 21 sont décédés au moment de la description. Leur survie moyenne est de 2 ans 1/2. Parmi ceux-ci, l'auteur distingue :

- ceux qui sont décédés avant 1949 :
survie : 2 ans et 3 mois ;
- ceux qui sont décédés après 1949 :
survie : 2 ans et 9 mois.

Dans la deuxième catégorie, qui porte sur 35 cas, on constate 10 décès au moment de la description. La survie moyenne est à peu près identique : 2 ans et 3 mois.

Sur ces dix décès, il y en a :

- 7 avant la cortisone,
- 3 après " "

Il existe également 5 cas de découverte simultanée des deux maladies, dont trois décès, après respectivement 1 mois, 6 mois et 2 ans. Il faut cependant remarquer que l'un de ces malades est suivi douze ans, et est encore en vie lors de la publication (1947).

- En définitive, si ces statistiques sont globalement alarmantes, il faut bien insister sur le fait qu'une partie importante des cas recensés se situe avant les traitements par l'insuline et les corticoïdes. La lecture des observations récentes laisse prévoir un changement sensible dans les statistiques portant sur la période actuelle : GILBERT-DREYFUS et ses collaborateurs (9) remarquent déjà en 1961 que, depuis l'utilisation courante des corticoïdes, l'apparition d'un diabète chez les addisoniens n'est plus cause de mortalité, notamment par hypoglycémie.

5/ Formes cliniques

En plus de la forme classique de l'adulte, on peut citer quelques formes cliniques, dont deux sont exceptionnelles. Ce sont :

- la forme de l'enfant;
- la forme de la femme enceinte ;
- les formes polyendocriniennes.

A/ La forme de l'enfant

Si le diabète n'est pas rare chez l'enfant, la maladie d'Addison, par contre, l'est'incontestablement. C'est dire si l'association des deux est exceptionnelle.

SIMPSON (cité par J.A. PINCON) (21), est le premier, en 1932, à décrire le cas chez l'enfant.

J.A. PINCON et collab. (21) rapportent six cas de la littérature, et décrivent une observation personnelle, chez un garçon de 14 ans.

Il ressort de l'analyse de ces 7 observations les faits suivants :

- Il s'agit uniquement de garçons, entre 7 et 16 ans;
- 3 fois seulement le diabète précède la maladie d'Addison ;
- Les deux affections sont séparées par un laps de temps de un mois à huit ans ;
- Les accidents hypoglycémiques sont fréquemment retrouvés ;
- Il existe deux cas de coma acido-cétosique ;
- et l'on déplore 2 décès sur 7.

Mais l'association chez l'enfant se caractérise surtout par un meilleur pronostic par rapport à l'adulte : l'enfant, d'une façon générale, semble mieux tolérer la coexistence de ces deux maladies, et la survie moyenne est plus importante que chez l'adulte (21).

Il est vrai qu'il s'agit là d'une série très courte (7 cas), dont on ne peut sans doute pas tirer de conclusions trop hâtives.

Dans l'observation citée par TURKINGTON (23) l'enfant est vivant et bien portant 12 ans après le début de la deuxième maladie. Cependant, il a des complications dégénératives de type diabétique déjà importantes (fond d'oeil stade III).

B/ Forme de la femme enceinte

Elle est, elle aussi, exceptionnelle. Ici, le diabète est découvert le plus souvent au cours de la grossesse.

On peut distinguer :

a) le cas de la surrenalectomisée

J. LEDERER et ses collaborateurs (2) en ont retrouvé cinq cas dans la littérature, et rapportent une observation personnelle particulièrement intéressante :

Il s'agit d'une femme de 27 ans, surrenalectomisée pour maladie de Cushing. Après l'ablation de la deuxième surrenale, l'hyperglycémie provoquée revient à la normale. Au deuxième trimestre de sa grossesse, qui survient deux ans plus tard, l'hyperglycémie provoquée redevient de type diabétique.

On prescrit alors 10 unités d'insuline par jour, plus un régime de restriction glucidique. L'accouchement, provoqué

(2) J. LEDERER, E. DE MUYLDER, F. MEERSSEMAN, et J.P. BATAILLE.
Grossesse avec diabète sucré chez une surrenalectomisée.
Annales d'Endocrinologie. Soc. Belge d'Endocr. 1969, 30, 296

par induction lente 15 jours avant terme, se passe sans problème, et elle met au monde un enfant normalement constitué de 3 kgs. L'insuline est supprimée le lendemain de l'accouchement. Huit jours plus tard, l'hypercycémie provoquée est strictement normale.

b) chez l'addisonienne

J. CANIVET et M. NATHANSON (5) en citent deux cas.

Dans une de ces deux observations, l'enfant, qui a l'aspect typique des enfants de mère diabétique, fait à la douzième heure une crise hypoglycémique, puis, 8 jour plus tard, après arrêt des corticoïdes, une insuffisance surrénale aïgue, d'évolution favorable.

La recherche d'anticorps anti-surrénaliens chez la mère et l'enfant, s'est révélée positive. J. CANIVET explique l'insuffisance surrénale aïgue par le passage transplacentaire d'anticorps anti-surrénaliens, associé au sevrage brutal en corticoïdes.

Signalons que, là aussi, l'hyperglycémie provoquée pratiquée chez la mère était redevenue normale après l'accouchement.

C/ Formes polyendocriniennes

De plus en plus souvent, sont décrites des formes où sont intriquées différentes atteintes endocriniennes, réalisant de véritables "polyendocrinopathies", diversement réparties.

Ce sont, parmi les plus fréquentes :

- 1. Syndrome de Schmidt (insuffisance surrénale et thyroïdienne isolée, ou associée à un diabète sucré, comme dans l'observation rapportée par SOLOMON (22).
- 2. Insuffisance surrénale, diabète sucré et insuffisance gonadique (17).
- 3. Insuffisance surrénale, diabète sucré et hyperthyroïdie (cité par PINCON) (20).
- 4. Insuffisance surrénale, insuffisance ovarienne et hypoparathyroïdie (10).
- 5. Insuffisance surrénale, diabète sucré et anémie pernicieuse (24).
- 6. Insuffisance surrénale, hypoparathyroïdie, et anémie pernicieuse (18).
- 7. Insuffisance surrénale, thyroïdienne et ovarienne (6).

Il est frappant de constater la fréquence avec laquelle l'anémie de Biermer, bien que ne constituant pas à proprement parler une endocrinopathie, se trouve associée à ces différents troubles.

Il s'agit toujours d'endocrinopathies primaires, comme l'attestent les épreuves de stimulation : non réponse à l'ACTH en cas d'insuffisance surrénale, non réponse à la TSH dans celui de l'hypothyroïdie, présence normale de gonadotrophines chorioniques, en cas d'aménorrhée.

On ne peut donc pas imputer la responsabilité d'une atteinte haute, antéhypophysaire.

Deux hypothèses étiologiques peuvent alors être soulevées :

- soit celle d'une simple coïncidence dans l'atteinte simultanée de plusieurs glandes endocrines,
- soit une origine commune.

Ce sont ces hypothèses que nous développerons dans le chapitre suivant.

6/ Tentative d'explication étio-pathogénique

A - S'agit-il d'une simple coïncidence ?

En sa faveur plaide, comme nous l'avons vu plus haut, l'augmentation de l'espérance de vie due à une meilleure thérapeutique, ainsi que l'augmentation des maladies par surcharge. Cependant, cet argument ne semble pas suffisant, car les statistiques montrent un nombre beaucoup plus important de diabétiques chez les surrénaux que dans la population générale (25)

<u>Pourcentage de diabétiques :</u>		
Population générale	:	1,8 %
Tranche d'âge de 65 à 74 ans	:	4,2 %
Addisoniens	:	17 %

On ne peut dès lors plus parler de coïncidence dans l'apparition d'un diabète chez un addisonien.

B - L'une des deux maladies est-elle la conséquence de l'autre ?

On s'est tout d'abord demandé si l'apparition d'un diabète chez un addisonien traité n'était pas imputable à la corticothérapie, qui, on le sait, peut dans certains cas provoquer, ou tout au moins révéler un diabète latent,

qui persiste même après arrêt du traitement. Mais l'on s'est vite rendu compte que cette explication ne pouvait être retenue, car les doses modestes employées pour équilibrer une maladie d'Addison, de l'ordre de 30 mg par jour d'hydrocortisone, ne sont certainement pas suffisantes pour provoquer un diabète stéroïdien : il s'agit en effet de doses physiologiques, à peu près comparables à celles sécrétées par la surrénale.

On a évoqué aussi, toujours chez les addisoniens, la responsabilité de la sécrétion accrue d'ACTH, qui, d'une façon chronique, pourrait arriver à modifier le métabolisme des glucides dans le sens d'un diabète. De plus, SUTTER et MAHLE (cités par J. CANIVET) (5) ont pu observer que les pancréas de rats surrénalectomisés sécrétaient moins d'insuline que les pancréas de rats normaux. En fait, aucune preuve formelle n'a été apportée à cette théorie.

En outre, lorsque c'est le diabète qui précède une maladie d'Addison idiopathique, on voit mal quelle peut être la relation de cause à effet entre les deux maladies.

C - Existe-t-il une origine commune ?

C'est l'hypothèse qui paraît actuellement la plus séduisante, et qui nous retiendra plus longuement. Plusieurs arguments militent en sa faveur. Ce sont :

1) Les faits cliniques, que constituent les associations diverses d'endocrinopathies primaires, dont nous avons cité les plus fréquentes, et qui, par leur nombre et leur variété, peuvent difficilement être attribuées au hasard.

2) Des constatations histologiques.

En effet, l'on retrouve au niveau de tous les organes atteints les mêmes aspects histologiques, à type d'atrophie et de fibrose, souvent accompagnées d'une infiltration lymphoïde, telle que l'on en voit dans la thyroïdite de Hashimoto.

Pour BEAVEN (cité par PINCON) (20), qui a étudié du point de vue histologique 25 cas d'association diabète-maladie d'Addison, on trouve :

- 21 fibrose + atrophie,
- 3 tuberculoses caséeuses
- 1 tuberculose + fibrose.

Il s'agit toujours, selon cet auteur, de lésions bilatérales et symétriques.

3) Des arguments immunologiques, surtout :

Il existe un très fort pourcentage de positivité dans les recherches d'anticorps dirigés contre les différentes glandes endocrines atteintes. Ceci permet d'envisager la possibilité d'une origine commune auto-immune.

BLIZZARD et KYLE, dans une série personnelle (2) en 1963, retrouvent des anticorps anti-surrénaliens circulants chez les addisoniens dans 36 cas sur 71. Sur ces 36 cas,

24 fois l'on retrouve des anticorps fixant le complément.
Ce sont des anticorps spécifiques d'organe, mais non d'espèce, qui sont dirigés vers des antigènes appartenant aux systèmes mitochondrial et microsomial. De plus, 22 de ces addisoniens possèdent des anticorps antithyroïdiens, en dehors de toute dysthyroïdie.

Pour IRWIN et collab. (12), le pourcentage d'anticorps antisurrénaliens chez les addisoniens d'origine idiopathique atteint 80 %.

R.B. GOUDIE et collab. (11) ont étudié un groupe d'addisoniens d'origine tuberculeuse, et un autre d'origine idiopathique, et ont noté avec une beaucoup plus grande fréquence la présence d'anticorps anti-surrénaliens dans le second groupe. Ces auteurs remarquent en outre que l'on retrouve des anticorps dirigés contre les éléments constitutifs d'organes cliniquement sains : sur une série de 35 addisoniens, on peut noter :

<u>Nb. de cas</u>	<u>A N T I C O R P S</u>			
	anti-surrénaliens	anti-gastriques	anti-thyroïdiens	anti- thyro-globuline
35	18	8	11	4

GOLONKA et GOODMAN , en 1968 (10), à propos d'une malade associant insuffisance ovarienne primitive, insuffisance surrénale, et hypoparathyroïdie, rapportent les résultats suivants :

- AC antisurrénaliens : +
- AC antithyroglobuline : +
- AC anti-cellules thyroïdiennes : -
- AC anti-muqueuse gastrique : +

De même chez un enfant porteur de l'association Maladie d'Addison + Diabète, J.A. PINCON a noté (20) :

- AC antisurrénaliens : +
- AC antithyroïdiens : +
- AC antipancréatiques : -

Ces faits - présence d'anticorps spécifiques, dirigés à la fois contre des organes atteints et contre des organes apparemment sains - sont les témoins d'une immunité acquise par l'individu lui-même contre certains de ses organes, ou de leur sécrétion. Partant de ces déductions, il est tentant d'élaborer la théorie d'une origine auto-immunitaire acquise, à polarité endocrinienne, pouvant toucher plusieurs glandes endocrines à la fois. Cette atteinte se traduirait sur le plan histologique par un aspect identique pour tous les organes d'atrophie et de fibrose, accompagnée parfois d'une infiltration lymphoïde.

Cependant, il faut rappeler que la présence de tels anticorps ne prouve en rien que ceux-ci soient la cause plutôt que le témoin de l'atteinte de l'organe en cause. Certains, tel EVQUEM (7), mettent fortement en doute la validité d'un tel mécanisme, considérant que les résultats des recherches obtenus en clinique humaine sont encore peu démonstratifs, et ne permettent pas à l'heure actuelle de tirer des conclusions valables en faveur de cette théorie, du moins en ce qui concerne la maladie d'Addison idiopathique.

On a décrit également une théorie génétique : il existe des cas où l'on retrouve, différemment réparties chez les membres d'une même famille, certaines associations de maladies endocrines. C'est le cas d'une femme atteinte d'une polyadénomatose endocrinienne et d'un carcinome surrénal, et qui eut 10 enfants (21).

Sur les 10, on relève :

- 2 morts en bas âge de cause inconnue ;
- 1 mort de cancer hépatique ;
- 4 maladies d'Addison, dont 2 avec diabète ;
- 1 thyroïdite d'Hashimoto ;
- et 2 vivants bien portants.

On pourrait donc penser qu'il existe un facteur génétique

responsable de ces associations. Toutefois, il a été prouvé par l'étude de familles atteintes de diabète + maladie d'Addison, que ces deux maladies ne peuvent occuper le même site génétique, ce qui infirme cette hypothèse.

En définitive, il semble bien qu'aucune étiologie ne puisse, à l'heure actuelle, être retenue de façon formelle, et que l'on doive encore se borner à des hypothèses.

Parmi celles-ci, celle d'une origine commune auto-immune, secondée par les nombreuses recherches qu'elle a suscitées, semble devoir être la plus plausible.

7/ Thérapeutique

C'est une thérapeutique à la fois :

- double, puisqu'elle doit traiter deux maladies bien définies ;

- et substitutive, du moins en ce qui concerne l'insuffisance surrénale, le diabète n'étant pas toujours insulino-prive. Ce traitement sera souvent délicat à équilibrer, puisque l'on utilise des substances (hydrocortisone et insuline) ayant des effets métaboliques opposés, et il est bien rare que l'équilibre puisse être parfait. Dans l'alternative, il est prudent de toujours donner le pas au traitement de la maladie d'Addison sur celui du Diabète, et de conserver une petite glycosurie de sécurité.

Nous allons envisager successivement, dans l'association Diabète-Maladie d'Addison,

A/ le traitement de la maladie d'Addison;

On associera l'hydrocortisone, indispensable par son effet hormonal, à la dose moyenne de 30 mg/jour pour un adulte, dose que le malade devra apprendre de lui-même à modifier selon les circonstances, aux minéralo-corticoïdes, sous forme soit d'acétate de désoxycorticostérone, ou mieux, de 9 α -fluorohydrocortisone, qui par son action, s'opposera aux pertes hydrominérales aggravées par la polyurie du diabète. Dans certains cas, cette substance sera même

suffisante pour équilibrer à elle seule une insuffisance surrénale, comme dans l'observation n° 2.

B/ le traitement du diabète

Plusieurs possibilités sont à envisager :

- Lorsqu'il s'agit d'un diabète insulino-prive, ce qui est le cas du diabète jeune, survenant avant la maladie d'Addison, on emploiera l'insulinothérapie, associée au régime. Là encore, le malade devra lui-même adapter son traitement, et ceci en faisant des recherches quotidiennes de glycosurie et de cétonurie.

- Lorsqu'il s'agit d'un diabète de la cinquantaine, dit "diabète gras", non insulino-prive, et survenant alors le plus souvent après la maladie d'Addison, le problème est différent. Ce sera l'indication des antidiabétiques oraux : biguanides associés éventuellement aux sulfamides hypoglycémiantes. Lorsque ce diabète est peu accentué, le régime de restriction glucidique sera parfois suffisant.

- En cas de diabète purement biologique enfin, aucun traitement n'est nécessaire, tout au plus prescrira-t-on un régime.

- Deux particularités méritent d'être soulignées dans le traitement de l'association :

Lorsque l'on constate, chez un diabétique bien équilibré par l'insuline, l'apparition d'accidents hypoglycémiques, obligeant

progressivement à diminuer les doses, il faudra penser à évoquer une insuffisance surrénale débutante, et la rechercher systématiquement par les épreuves biologiques. Si celle-ci est confirmée, on sera presque toujours obligé, après le début du traitement, d'augmenter de nouveau les doses d'insuline. Inversement, lors de l'apparition d'un diabète chez un addisonien connu et traité, il conviendra d'augmenter les doses de minéralo-corticoïdes, afin de pallier aux pertes hydro-minérales accrues par la polyurie du diabète.

Quant aux formes aiguës, comas acido-cétosiques, surrénaliens, ou le plus souvent mixtes, leur traitement ne peut se concevoir qu'en milieu hospitalier, associant, aux réanimations hydro-électrolytiques intensives, sous surveillance soigneuse des données cliniques et biologiques, les thérapeutiques substitutives à fortes doses. Ici encore, il faudra se méfier de l'important risque d'hypoglycémie que fait courir au traitement du diabète l'insuffisance surrénale aiguë.

On voit en conclusion que les problèmes thérapeutiques ne sont pas toujours simples et que l'équilibre, difficile à obtenir, reste souvent précaire. Il faudra donc suivre ces malades avec un soin tout particulier, et accorder la plus grande importance à la prévention des accidents de décompensation

auxquels ils sont exposés. Cette prévention s'appuiera :

- d'une part, sur la surveillance médicale.

Un bilan clinique et biologique doit être fait à intervalles réguliers, afin de dépister à temps une éventuelle aggravation due, soit à l'évolution de la maladie elle-même, soit à l'intervention d'un facteur extérieur.

- d'autre part, sur l'éducation des patients eux-mêmes, vis-à-vis de leur maladie. Ce sont eux en effet, qui, en dehors des consultations, auront à adapter leur double traitement au jour le jour : détermination quotidienne des doses d'insuline par le contrôle des urines, augmentation de la dose d'hydrocortisone devant la moindre menace d'infection, en cas de stress, ou d'effort physique accru. Car l'équilibre précaire dont nous parlions plus haut, et par conséquent la survie de ces malades, dépendent souvent d'une discipline rigoureuse.

C O N C L U S I O N S

A travers les observations de deux malades présentant l'association Diabète - Maladie d'Addison, nous avons fait une revue générale de cette double affection.

Celle-ci, qui demeure une rareté puisqu'elle constitue un fait biologiquement paradoxal, voit cependant sa fréquence augmenter d'année en année. On peut en imputer différentes causes, parmi lesquelles :

- Un meilleur dépistage ;
- L'augmentation de l'espérance de vie,
- et l'augmentation des maladies par surcharge dans la population générale.

Du point de vue clinique, on a pour habitude d'établir trois grandes catégories selon l'ordre d'apparition de ces deux maladies :

- I/ Le diabète précède la maladie d'Addison. C'est l'éventualité la plus fréquente. Elle représente environ deux tiers des cas.
- 2/ La maladie d'Addison précède le diabète, dans un peu moins d'un tiers des cas.
- 3/ La découverte des deux maladies est simultanée, pour environ 6 % des malades.

Dans la première catégorie, le diabète est souvent sévère, insulino-prive, et sujet à des complications, soit dégénératives, soit métaboliques (coma acido-cétosique).

La maladie d'Addison reste ici modérée, mais elle se caractérise lors de son apparition par des accidents hypoglycémiques.

Dans la deuxième catégorie, il s'agit d'une maladie d'Addison classique, sans signes particuliers. Le diabète est peu important, et ne se complique presque jamais de cétose. Il s'agit souvent d'un diabète biologique, de découverte fortuite.

La dernière éventualité est la plus rare, et toute sa gravité réside dans l'apparition de comas mixtes d'emblée, qui rendent le diagnostic et la thérapeutique particulièrement difficiles.

Nous avons vu comment se situent nos deux observations dans cette classification :

1^{re} catégorie pour l'observation n° 1, qui rapporte le cas d'une femme de 47 ans, porteuse d'un diabète insulino-prive connu et traité, sujet à des décompensations (un coma acido-cétosique), et chez laquelle des crises d'hypoglycémie répétées ont révélé une maladie d'Addison ayant évolué à bas bruit.

2^{de} catégorie, pour l'observation n° 2, où il s'agit d'un homme de 51 ans, dont la maladie d'Addison est découverte au décours d'une série d'épisodes infectieux, et chez qui

l'hyperglycémie provoquée systématique a fait apparaître un diabète biologique.

Cette association est encore grave, et son pronostic demeure sombre, malgré l'amélioration dont témoignent les dernières statistiques de survie, grâce aux découvertes thérapeutiques.

Les premiers chiffres, publiés en 1949 (SIMPSON, cité par H. BRICAIRE et collab.) (4) donc avant l'emploi des gluco-corticoïdes, font état de 58 % de décès dans l'année qui suit la découverte de la deuxième maladie. Pour la Mayo-Clinic (8) ce pourcentage est de 46 %, mais il s'agit là encore de malades dont une partie n'a pu bénéficier des progrès thérapeutiques.

D.B. LECANET (15) cite des statistiques un peu plus encourageantes : 68 % de survie après un an dans la I^{re} catégorie, et 74 % dans la deuxième. Il est vrai qu'après cinq ans, ces chiffres tombent respectivement à 18 % et à 9 % ! En fait, l'intérêt principal de cette dernière statistique est de faire apparaître l'amélioration du pronostic après l'avènement des corticoïdes.

Les décès précoces sont encore malheureusement fréquents. Ils sont dûs pour la plupart à des décompensations aiguës inopinées, qui peuvent être provoquées par des causes minimes : infection banale, erreur de posologie ..., ou par une erreur thérapeutique, et qui font toute la gravité de

l'association.

C'est la raison pour laquelle la prévention de ces accidents est primordiale. Elle consiste :

- en une surveillance médicale fréquente et attentive (ce sont des malades que la coexistence de deux troubles majeurs rend particulièrement fragiles) ;

- et en une éducation de ces malades, afin de les rendre capables d'adapter leur double thérapeutique au jour le jour, en fonction des variations externes et internes qui mettent en danger leur équilibre.

Quand la décompensation n'a pu être évitée, on peut arriver jusqu'au stade de coma mixte, qui relève alors des procédés de réanimation médicale. Cela a été le cas de la malade citée dans notre I^o observation.

Quant à l'étiologie de cette association, il nous est très difficile de conclure car elle est encore assez obscure.

Plusieurs théories ont vu le jour, dont la plupart ont pu être réfutées, comme celle d'un diabète d'origine stéroïdienne chez les addisoniens traités, ou encore une explication génétique à l'origine des deux maladies.

Celle qui nous paraît la plus probable est l'hypothèse d'une maladie auto-immune acquise. Celle-ci aurait l'avantage d'englober dans un même système pathogénique non seulement l'entité Diabète - Maladie d'Addison, mais aussi toute une série d'endocrinopathies (et parfois des maladies non endocriniennes telle l'anémie de Biermer), qui peuvent se

trouver diversement associées chez le même malade.

Elle s'appuie sur la présence d'auto-anticorps spécifiques dirigés contre les éléments constitutifs des organes atteints, et quelquefois contre d'autres organes cliniquement sains. Cependant, aucun élément formel ne vient encore étayer cette explication, l'absence de biopsies empêchant d'obtenir des preuves histologiques en dehors de celles fournies par l'autopsie. Il ne s'agit donc pour le moment que d'une hypothèse.

Reste la possibilité d'une simple coïncidence, dont la probabilité est renforcée par les améliorations apportées aux conditions de vie des individus. Nos deux observations, en l'absence de preuve d'une autre étiologie, se placent provisoirement dans cette catégorie.

B I B L I O G R A P H I E

1. ANDRADA J.M., BIGAZZI P.L., ANDRADA E., MILGROM F. et WHITEBSKY E., Serological investigations on Addison's disease., J. Amer. Med. Ass., 1968, 206, 535
2. BLIZZARD R.M. et KYLE M.
Studies of the adrenal antigens and antibodies in Addison's disease., J. Clin. Invest., 1965, 42, 553
3. BOUR H., Cortico-surrénale et Diabète sucré.
J. Ann. Diabetol., Hôtel-Dieu. Paris 1961, Flammarion.
4. BRICAIRE H., LUTON., et TURPIN G.
Maladie d'Addison et Diabète sucré.
A propos de deux observations.
J. Ann. Diabetol., Hôtel Dieu. Paris 1970, 11, 7-17
5. CANIVET J. et NATHANSON M.
Diabète et Maladie d'Addison.
Problèmes quotidiens du Diabète.
Service de la documentation médicale des Laboratoires Servier., 159-178.
6. CHRISTY NP., HOLUB D.A., et TOMASI J.B.
Primary ovarian, thyroidal and adrenocortical deficiencies, simulating pituitary insufficiency, associated with diabetes mellitus.
J. Clin. Endocr., 1962, 22, 155.
7. EYQUEM
Les anticorps antipacréatiques.
J. Ann. Diabetol., Hôtel Dieu. Paris 1965, Flammarion. 1, 57.
8. GHARIB M. et GASTINEAU F.
Coexisting Addison's disease and diabetes mellitus.
Mayo Clin. Proc., 1969, 44, 217.
9. GILBERT-DREYFUS, M. ZARA, CHIMENES H. et THERVET F.
Maladie d'Addison et Diabète sucré,
J. Ann. Diabetol. Hôtel Dieu, Paris 1961. Flammarion. p. 25-30.

10. GOLONKA J.E., et GOODMAN A.D.
Coexistence of primary ovarian insufficiency,
primary adrenocortical insufficiency and
idiopathic hypoparathyroidism.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 79.
11. GOODIE R.B., ANDERSON J.R., GRAY K, et WHYTE V.G.
Antibodies in Addison's disease.
Lancet, 1966, 1, 1173-1176.
12. IRVINE W.I., STEWART A.G., et SCARTH L.
A clinical and immunological study of adreno-
cortical insufficiency (Addison's disease)
Clin. Exp. Immunol., 1967, 2, 31.
13. JUSTIN-BESANCON, LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S.,
GRIVAUX M. et SEGRESTAA J.M.
Apparition d'un Diabète sucré au cours d'une
Maladie d'Addison.
Sem. Hosp. Paris., 1961, 37, 1407.
14. KNOWLTON, ABBIE I., et KRITZLER R.A.,
The development of diabetes mellitus in
Addison's disease : case report with autopsy.
J. Clin. Endocr., 1949, 9, 36.
15. LECANET D.B. Thèse, Paris 1967. Coexistence Diabète sucré-
Maladie d'Addison, A propos de deux observations.
16. LONG C.N.H., et LUKENS F.D.H.
The effects of adrenalectomy and hypophysectomy
upon experimental diabetes in the cat.
J. Exp. Med., 1936, 63, 465.
17. MATZ R., et ZUCKER S.,
Adrenal insufficiency, diabetes mellitus and
amenorrhea : an incomplete form of pluriglan-
dular insufficiency. Metabolism, 1967, 16,
522.
18. MORSE W.I., COCHRANE W.A. et LANDRIGAN P.L.
Familial hypoparathyroidism, with pernicious
anemia, steatorrhea, and adrenocortical
insufficiency. A variant of mucoviscidosis.
New Engl. J. Med. 1961, 264, 1021.
19. OGLE J.W.,
On disease of the brain as a result of
diabetes mellitus. St George's Hosp. Dep.,
1866, 1, 157.
20. PINÇON J.A.
L'Association Diabète sucré - maladie d'Addison
chez l'enfant. A propos d'une observation.
Thèse Lyon, 1968.

21. PINÇON J.A., DAVID L., POUSSET G., et FRANCOIS R.
L'Association Diabète sucré - maladie d'Addison
chez l'enfant. Arch. Franç. Ped. 1970, 27,
371-379.
22. SOLOMON .N., CARPENTER C.C.J., BENNET I.L. et HARVEY A.M.
Schmidt's syndrom (thyroïdal and adrenocortical
insufficiency and coexisting diabetes mellitus).
Diabetes., 1965, 111, 300
23. TURKINGTON R.W., LEBOVITZ H.E.
Extra-adrenal Endocrine deficiencies in Addison's
disease.
Amer. J. Med., 1967, 43, 499.
24. TURNER R.C. et BLOOM A.
Diabetes mellitus, Addison's disease and
pernicious anemia. Postgrad. Med. J.,
1968, 44, 555.
25. TZAGOURNIS M. et HAMWI G.J.
The prevalence of diabetes mellitus in patients
with Addison's disease : Measurements of serum
insulin levels. Metabolism, 1967, 16, 213.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Vu

Le Doyen de la Faculté de Médecine
de Créteil

Vu

Le Président de Thèse

